

中国新冠疫苗研发国际领跑,底气来自哪儿

(上接第一版)

有备而来。由于过往的创新与积累,参与研发的每个中国团队都有自己的“金刚钻”。

清华大学医学院教授张林琦表示,各家有各家的高招,都会基于每个实验室先前所拥有的技术平台和积累,选择好的合作伙伴加入到疫苗研制的工作中。

“我们选择了5条疫苗技术路线,每条技术路线有2—3个团队进行研发。”疫苗研发专班项目专员、中国生物技术发展中心副处长卢珊表示,在应急攻关支持的5条技术路线12个项目中,每个技术路线都由多个单位形成合力,从企业到高校、科研院所再到高等级生物安全实验室,军事科学院军事医学研究院、中国科学院、中国医学科学院、中国疾控中心、清华大学、四川大学、复旦大学等国家顶尖学术机构以及生命科学领域的高新技术企业全面投入“战斗”,开启夜以继日的研发工作。

首批应急攻关项目立项后,经过几天的筹备和摸底,科研团队需在1月底、2月初的内部会议上,“背靠背”地明确给出一个时间:自己的疫苗究竟会在什么时候提交临床试验的申请。

以半年左右的时间研发一种全新的病毒疫苗,推动进入临床试验阶段,绝对算得上是高速。然而多数团队只给了自己不到3个月的时间,以4月底作为最后期限。

关于“疫苗何时会有”的议论仍此起彼伏,但临渊羡鱼、退出战斗从来都不在中国科研工作者的字典里,他们深知,议论不会出结果,实干才会!

新冠肺炎疫情暴发后,由军队抽调组成的军事医学专家1月26日前往武汉,全力进行科研攻关。中国工程院院士、军事科学院军事医学研究院研究员陈薇便是其中之一。

“当时来到武汉,做了最坏打算、最充分方案,并且准备进行最长期奋战。”陈薇说。

在全球首个埃博拉疫苗的基础上,陈薇院士团队在抗疫一线持续推进我国自主研发的新冠病毒腺病毒载体疫苗的研制工作。

对于前沿疫苗研制技术的掌握大大加快了疫苗的研发进程。迎战新冠病毒,我国疫苗研发团队果敢“亮剑”,在严谨充分的临床前研究基础上,重组新冠疫苗顺利通过临床研究注册评审。3月16日,全球首个新冠疫苗开启一期临床试验,108名健康成年人陆续注射全球首个新冠疫苗。4月12日,Ⅱ期临床试验启动,这是当时全球唯一进入Ⅱ期临床试验的新冠疫苗。

应对新冠肺炎疫情,国药中生团队迅速创新思路与病毒赛跑。该团队一方面不断检测不同病毒株是不是优良、是不是高产,迅速构建毒种库;另一方面并行研究灭活工艺和条件、后续纯化工艺、配方佐剂、疫苗剂型等大量工艺参数。

“仅就灭活疫苗在动物体内的安全有效性评价这一项而言,研究团队就用了将近7种动物,包括两种猴子、三种小鼠,还有家兔、豚鼠等,进行免疫原性和安全性试验。”杨晓明对科技日报记者说,只有通过严格的生产工艺、检测技术、质量控制技术,才能生产面向大众使用的安全、有效的疫苗。

新冠肺炎疫情肆虐,“只算人民健康账”这一理念催促灭活疫苗的研发在程序不减、标准不降的情况下提速。所有临床前的数据都被记录在案,由于研究数据充分而良好,4月12日,全球首个灭活疫苗获批开展Ⅰ/Ⅱ期临床试验,这将大大加快它的上市进度。

北京科兴中维生物技术有限公司的疫苗研发团队度过了一个不平凡的春节,他们1月28日正式启动名为“克冠行动”的新型冠状病毒疫苗研制项目,1月30日进驻浙江疾控中心P3实验室进行病毒的分离、培养和灭活。

在先进的灭活疫苗生产技术平台支撑下,科兴中维的新冠灭活疫苗在3月份进行了动物试验,4月中旬则进入Ⅰ期临床试验。科兴控股董事长、总裁兼CEO尹卫东回忆:“Ⅰ期临床试验前,晚上10点召开了一次大专家组审查会,我报告之后专家组提问了足足50分钟,很多问题都是关于疫苗安全性的。”

专家们最关心的是,试验时间这么短,有没有降低标准、省略流程?尹卫东说,试验的流程设计是在保证安全性原则的基础上提高效率。试验结果和数据是“铁证”,数据是由国际认证的实验室出报告的,这些报告都遵循国际标准。其实,国内对疫苗安全性的一些指标比WHO的标准还要高。4月13日,国家药监局批准了科兴中维研制的新型冠状病毒灭活疫苗进入临床研究,6月28日,中国疾病预防控制中心

病毒病预防控制所(病毒所)和国药集团中国生物北京生物制品研究所联合研制的新型冠状病毒灭活疫苗Ⅰ/Ⅱ期临床揭盲。结果显示该疫苗具有较好的安全性和免疫原性。与此同时,国药集团中国生物率先建成了全球最大的新冠疫苗生产车间,量产年产能达1亿剂。

6月19日,由军事科学院军事医学研究院与苏州艾博共同研究的新型冠状病毒mRNA候选疫苗(ARCoV)正式通过国家药品监督管理局临床试验批准,成为国内首个获批开展临床试验的mRNA疫苗。

随后,中国科学院微生物研究所和安徽智飞龙科马生物制药有限公司共同研发的新冠重组蛋白疫苗也获批开展Ⅰ期临床试验。中国新冠疫苗研发部署的又一条技术路线走进临床。

“我国进行了疫苗多个技术路线的布局,是极具前瞻性的,因为不同技术路线的疫苗有自己的优缺点,在临床使用时有很强的互补性。”苏州艾博生物科技有限公司CEO英博说,在疫病防治中,不同技术路线疫苗都可以发挥优势。通俗地说,一个人可能在不同时期打不同的疫苗,或者不同年龄、身体状况的人打不同的疫苗。

人民健康第一,疫苗研发后的临床应用需要更多的科学研究。不同的公众有不同的情况,一旦一种疫苗在一定条件下不适用,另一种备选疫苗可以做“后手”,这些在中国新冠疫苗研发的早期就已经有所考量。

发挥新型举国体制优势:集中优势 利刃出击

新冠肺炎疫情突发,科研力量必须“集中优势兵力”,才能对新病毒实施有力打击,对新问题实施有效突破。

攻克新冠病毒带来的全新科学问题,必须组织跨学科、跨领域的科研团队,做好资源协调和科研保障的协同,这是一项涉及面广、要求高、难度大的系统工作。在这个过程中,发挥新型举国体制的优势十分关键,既能拧成一股绳“有劲”,也能拧紧发条“加速”。

“在疫苗的研发过程中,科研攻关组进一步加强对研发机构、组织管理方式的调整,加强对研发机构的服务,特别是加强研发联动,加快疫苗研发进程。”吴廷彬介绍,疫苗研发遵循研发的规律性要求,一个步骤都不少,加强服务和组织将加快进程。

疫苗研发工作总体进展顺利,很大程度上得益于我国的体制优势。疫苗研发专班能够充分整合各方资源,协调各方优势。比如,研究机构从医疗机构提供的样本中分离获取病毒,医疗机构和科研机构之间很好地合作,科研机构和企业很好地合作。疫苗研发过程的每一步都要经过药监局、中检院、药审中心严格的鉴定、审定,相关政府部门的联动合作非常重要。在疫苗研发工作组织方面,科技部及时给予立项支持,给予科技资源和资金保障。

疫苗研发链条为什么能够在一个环节不少的前提下,做到时间上的提前?国家卫生健康委医药卫生科技发展研究中心主任郑忠伟解释,整个研发过程中,参加的机构,包括研发单位、实验动物中心、药品检测和药品审评单位等,进行了合理分工,实验动物机构提前备好了新冠肺炎的动物模型,第一时间为研发机构提供保障;攻关专班对研发机构和实验动物机构进行有效对接;药品检测和审评机构第一时间参与到研发过程的检验和过程的审批环节。

“国家特别强调要求科研攻关单位不算经济收益账,只算人民健康账,而且给予了专项资金保障,还作出了未来储备制度建设的承诺。”郑忠伟说,这是举国体制在应急状态下科研攻关的一次有效实践。

“科研院所,例如中国疾病预防控制中心、中国科学院武汉病毒研究所等单位最先分离出新冠病毒毒株,中国医学科学院实验动物研究所最先拥有动物模型,而中国生物等疫苗研发企业都拥有完备的疫苗生产和研发体系。”卢珊解释,在不同的疫苗研发项目团队过程中,科研攻关组坚持落实习近平总书记关于“加快建立以企业为主体、产学研相结合的疫苗研发和产业化的体系”的指示,促成疫苗产业链上下游单位的紧密合作,从资金拨付到试验保障的协调等方面逐一落实,做到不因组织管理审批耽误一秒种。

专班通过组织协调工作,调动各方面一盘棋,将有限资源用到“刀刃”上。“我们发布了多个文件,以国家任务的方式加强统筹管理,协调调动各方资源,将有限资源优先保障重点科研攻关任务。”卢珊说,例如,由于疫情期间停止野生动物交易,实验

用猴也成为项目单位限速环节。为此,通过动物模型专班里林草局等单位的协调,科研攻关用猴得以保障,其间还要协调航空运输等单位。

面对新冠肺炎疫情的考验,国家药监局制定了抗新冠肺炎药品特别审评工作方案,药审中心建立了“研审联动,随研随提交,随提交随审评”的审评工作机制,研发与审评并轨,研发结束即审评结束,第一时间将疫苗推向临床。

按照应急检验的要求,中检院提前介入疫苗研发,针对紧急情况下突击研发的新疫苗,与研发单位沟通疫苗质量标准检验相关问题的任务。据中检院生物制品检定所呼吸道病毒疫苗室主任李长贵介绍,该团队利用技术储备,制备纯化了多个新冠病毒抗体,并提供给多家疫苗生产企业建立抗原含量检测方法,为推进疫苗研发进程、确保疫苗质量奠定了基础。

在疫苗应急审评过程中,药审中心此前建立的与申请人的沟通交流机制被充分放大利用。“前后多达数百次的沟通交流,收集汇总了研发单位需要关注的重点问题、集中问题,及早指出,可避免研发走弯路、回头路。”药审中心首席审评员王涛此前在接受媒体采访时表示,研发到哪,审评就沟通到哪。电话会、书面反馈、邮件、微信以及深入企业研发一线等多种方式,无论是深夜还是凌晨,相关部门都会在24小时内回复企业的邮件和微信。

早期介入、全程沟通、研审联动……在创新的机制体制保障下,新冠灭活疫苗产品临床试验应急审批可在24小时内完成,而这一过程正常情况下可能需要60个工作日。

“一气呵成”建立动物模型:“试金”疫苗助力领跑

“动物模型是在实验室里研制的新冠‘病人’。”中国医学科学院医学实验动物研究所所长秦川教授总是用这句话通俗的话来解释人们不太熟悉的动物模型。

在疫苗的研发过程中,动物模型是名副其实的“幕后英雄”,人们很难理解一只小鼠、一只猴子为什么这么重要。疫苗研制必须要经过动物模型这种实验室里特殊的“动物病人”的检验,才能不断完善,动物模型被誉为疫苗和药物临床试验前的“试金石”。

在新冠肺炎疫情发生以来,中国医学科学院实验动物研究所迅速反应,2019年12月31日启动动物生物安全三级实验室,基于生物信息学分析、病原敏感动物分析、动物感染实验、比较医学分析等一系列研究,几天后,2020年1月7日,完成了易感动物分析,紧急制定了实验方案,1月23日获得病毒后立即进行动物感染实验,经过系列指标分析后,分别于1月29日和2月14日率先完成了转基因小鼠模型和恒河猴模型共2种动物模型的构建,2月18日通过了科技部的鉴定,整个研制过程可以说是“一气呵成”,而当时国际上还处于动物模型实验构思的阶段。

中国科学院武汉病毒研究所于1月23日开始构建小鼠和恒河猴模型,其构建的恒河猴模型于2月18日与中国医学科学院实验动物研究所的恒河猴模型一起通过了科技部鉴定,其小鼠模型于3月21日通过了鉴定。中国医学科学院医学生物学研究所于2月22日开始构建恒河猴和食蟹猴模型,并于3月21日经专家组鉴定评价,可用于病原特性、致病机制、传播途径等研究,以及药物和疫苗评价。

“这次疫苗研发之所以如此快,一个重要的原因是我们用国际首屈一指的速度研制了动物模型,加快了疫苗研发进程。之所以能快速建立动物模型、完成疫苗的动物模型评价,是依靠前期工作基础、人类疾病动物模型研制专业团队培养,以及此次攻关的创新。”秦川说。

面对全新的病毒,动物模型的构建为什么能“一气呵成”?秦川解释,“新冠病毒易感动物的选择、病原检测试剂研发、病理判断标准的确定等环节,都需要不断的探索,也很可能失败,但由于我们自‘非典’以来就培育了一支专业团队,历经17年传染病动物模型攻关的积累,基于比较医学理论技术体系创新,在第一时间就解决了这些技术难题”。

相关资料显示,由中国医学科学院医学实验动物研究所、香港大学及北京科兴生物制品有限公司协同合作、共同完成的“人类重大传染病动物模型体系的建立及应用”项目获2019年国家科学技术进步奖二等奖,该项目建立了病原易感、免疫相关的实验动物种及基因工程动物品系104种,建立了重大传染病动物模型95种,并

建立了针对单一传染病的多物种动物模型集成体系,完成了疫苗、药物评价技术的标准化。

专业的国家队、快速的反应、深厚的积累,使得中国动物模型在新冠肺炎疫情的“集结号”吹响时,没有丝毫耽搁,作为“先锋队”第一时间完成冲锋。

动物模型的有力支撑,使得疫苗的临床前动物实验能够如期快速启动、平行开展,大幅缩短了疫苗进入临床所需要的时间,为中国疫苗的研制工作“抢”出了时间。

5月6日,《科学》杂志发表中国科研团队论文《新冠病毒灭活疫苗的快速开发》,这是在国际上最先公布的灭活疫苗有效性的非人灵长类动物模型评价结果,它为国际上动物模型研制提供了“中国方案”,为国际上疫苗研发工作提供了重要参考。

在完成国家任务的基础上,我国的动物模型也为其他国家疫苗研发提供支撑,美国、德国等国家的疫苗企业慕名而来,开展中外疫苗合作,以国际疫苗研发解决难题。

严格规范疫苗研制全流程:程序不减 标准不降

“从毒株的优选一直到产品注册,大约要经历十个流程,包括实验室研究中的制苗、动物安全性和有效性研究,到临床上我们进行人体的安全性、有效性研究,到规模化生产的研究验证阶段,所有研究过程都有非常严格的标准和规范。”郑忠伟强调,这些标准和规范,既保证了临床前研究的安全性和有效性,也保证了临床研究以及生产环节的安全性和有效性。

“国内外对于疫苗的上市都有严格的法律法规和技术标准的要求。疫苗进入临床试验之前必须完成药学研究、有效性研究和安全性研究。”中国工程院院士王军志说,对于疫苗研发的每个环节,中国都有相应的技术规范可循,这些法规和技术要求同WHO国际上的标准一致,中国科学家正是按照相关法规和技术要求,按科学规律办事,在保证疫苗的安全性和有效性的前提下,加快疫苗研究进度。

以动物试验和临床试验前的临床审查为例,1月8日,由兽医、科研人员、管理人员、公众代表组成的实验动物福利伦理委员会紧急审查了动物实验方案。由于动物模型已经严阵以待,包括动物伦理审查在内的前期准备工作皆已按相关技术法规完成,疫苗研制链条迅速展开。此外,在临床试验申请过程中,方案必须通过第三方伦理委员会通过和国家药审临床专家认可,方可开展。

“加快疫苗研制,前提是程序不减少,标准不降低。在新冠疫苗实际的研发过程中,标准甚至还会比以往高。”科兴控股生物技术有限公司品牌与公共关系总监刘沛诚告诉科技日报记者,之所以快,是因为研发过程把很多的以往串联的事改成了并联,例如,以往的动物试验先做小鼠再做大鼠,再到兔子、猴子,在小动物上获得一些确定的数据,实验能够减少一些可能性,再在大动物上做。现在算人民健康账,要和病毒可能造成的危害抢时间,就要同时把几种可能性、不同的剂型剂量、不同的免疫程序等,同时在所有动物上同时验证,这对于企业来说会增大投入,但能实现标准不降低的前提下,提升研制速度。

全球首个进入临床试验的腺病毒载体疫苗研制不仅拥有“闪电战”的速度,而且验证过程也步步扎实。卢珊介绍,疫苗研发专班建立了日报制度,记录显示,陈薇院士团队研发的全球首个进入临床试验的腺病毒载体疫苗在安全性评价方面,对大鼠、豚鼠、食蟹猴等动物开展了急毒、长毒、过敏原等试验。在疫苗的有效性评价方面,该疫苗对小鼠、豚鼠、食蟹猴3种动物开展了免疫原性试验,注射疫苗不攻毒,以观察疫苗的免疫原性,对小鼠、雪貂、恒河猴开展了攻毒试验,验证疫苗的免疫效果。

得益于严谨的疫苗研发进程,我国疫苗的临床试验结果均有良好表现。5月22日,《柳叶刀》在线刊登陈薇院士团队Ⅰ期临床试验结果,108名受试者接种疫苗后均产生了特异性抗体或细胞免疫反应,临床试验证实该疫苗在健康成人中具有良好免疫原性和安全性,这是世界首个新冠疫苗的人体临床数据。

6月14日,科兴中维研制的新型冠状病毒灭活疫苗克尔来福Ⅰ/Ⅱ期临床研究揭盲,初步结果显示该疫苗具有良好的安全性和免疫原性。报道显示,Ⅰ/Ⅱ期临床研究受试者共743人已全部完成接种,无严重不良反应报告,全程免疫14天后中和抗体阳转率均超过90%。

6月16日,国药集团中国生物武汉生物制品研究所研制的新冠病毒灭活疫苗Ⅰ/Ⅱ期临床试验揭盲,截至目前,Ⅰ/Ⅱ期临床研究受试者共1120人,已全部完成2针次接种。揭盲结果显示:疫苗接种后安全性好,无一例严重不良反应。不同程序、不同剂量接种后,疫苗组接种者均产生高滴度抗体,接种两剂(28天)后,中和抗体阳转率达100%。

在疫苗审评审批的关键环节,按照常规流程,临床研究者要向国家药监部门提出申请,提交一系列药效试验、动物试验等数据和资料,经核发批件后方可进行临床试验。临床样品必须经中国食品药品检定研究院检定合格。“在目前的联防联控机制下,相关部门的审评审批和生产环节联动推进。”相关部门负责人表示,审评部门严格审批程序,开展了早期介入工作,进入研发、试验的各个环节,给予建议和指导。例如,中国食品药品检定研究院的技术标准部门、国家药品监督管理局审评中心等实时跟进,同步指导和提供技术支持,确保科研数据符合标准。

“对于申报资料准备充分,通过立项科学性和可行性评估的疫苗申请,可提请特别专家组进行评估和审核是否可纳入特别审批程序。”国家药监局药审中心首席审评员王涛表示,对新冠候选疫苗的审评审批,必须做到既争分夺秒,又尊重科学、不降低标准,保证临床前研究的安全性和有效性评价项目一个不少,充分保护受试者安全。

中国的新冠疫苗需经过严谨科学检验,方可进入临床试验,这体现了对人民健康负责任的大国担当与能力。

造福人类命运共同体:加强国际合作 奏出最美“和声”

为应对新冠肺炎疫情,WHO在4月发布名为“团结”的新冠疫苗国际临床试验计划草案,希望动员全球力量,加快研发、加快临床、加快寻找安全有效疫苗,加快路上正常生活回归之道。

在6月7日国新办新闻发布会上,外交部副部长马朝旭再次明确表态:“中国高度重视疫苗研发国际合作,已经参加WHO药品和疫苗研发全球倡议,前不久同WHO共同举办关于推进‘团结试验’疫苗研发计划的视频会议。”

随着疫情蔓延,人们逐步意识到,有效疫苗的研制仅凭一个国家很难实现,要大力践行团结合作精神,就必须积极构建人类命运共同体。6月11日,WHO总干事谭德塞在例行发布会上表示,新冠疫苗应作为全球公共产品,提供给所有有需要的人。他同时呼吁各国领导人作出政治承诺,采用相同的规程和准则研发新冠疫苗。

“加强国际合作,企业是主体。”卢珊说,为了推进企业走出去的步伐,科研攻关组也在和不同的国际组织对接,推动疫苗研发的国际合作。

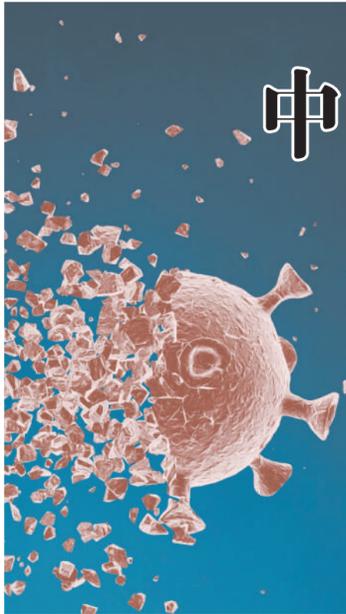
“中国的新冠疫苗研发与国际接轨,这为企业走出去在Ⅲ期临床开展国际合作奠定了基础。”英博表示,他们曾在国际会议上接到过公益组织的“橄榄枝”,但企业个体进行对接还是相对困难。

“疫苗的跨国合作在实施过程中比较复杂。”刘沛诚解释,中国疫苗走出去不是简单的临床研究实施的过程,要考虑临床研究所所在地当前及后续疫情流行情况,也要考量合作单位的临床研究的资质和经验等诸多问题。

此外,国际合作要尊重所在国家的法律和文化,尊重政府和人民的选择。为此,相关部门曾多次组织在线研讨会,邀请相关国际组织的外国同行专家与中国的疫苗研发团队交流。

相关疫苗研发合作计划正在稳步推进。康希诺生物股份公司5月18日发布公告称,该药与中国军事科学院军事医学研究院生物工程研究所(陈薇院士团队)联合开发的疫苗已获加拿大卫生部批准开展临床试验。6月11日,中国科兴控股生物与巴西坦坦研究所宣布签署临床开发合作协议,将该公司研发的新冠病毒灭活疫苗克尔来福的临床试验在巴西推进到临床Ⅲ期……

6月7日,在国新办新闻发布会上,面对记者关于“中国如何像习近平主席承诺的那样,使国产疫苗成为全球公共产品”的提问,科技部部长王志刚回应:中国的科学家和其他国家的科学家共同希望在卫生健康事业为人类命运共同体作出贡献。下一步,中国疫苗如果完成研制和临床试验,在达到可以应用的时候,我们会认真落实国家主席习近平在第73届世界卫生大会上的承诺,把它作为公共产品向全球提供。



深瞳工作室出品

攻克新冠病毒带来的全新科学问题,必须组织跨学科、跨领域的科研团队,做好资源协调和科研保障的协同,这是一项涉及面广、要求高、难度大的系统工作。在这个过程中,发挥新型举国体制的优势十分关键,既能拧成一股绳“有劲”,也能拧紧发条“加速”。



视觉中国供图